

ASCORBIC ACID DERIVATIVE, SKIN DECOLORING AGENT CONTAINING SAME AND PRODUCTION THEREOF

Patent number: JP63190882
Publication date: 1988-08-08
Inventor: SATO TOSHIO; others: 01
Applicant: NIPPON HAIPOTSUKUSU:KK
Classification:
- **international:** C07D307/32; A61K7/00; A61K31/34
- **european:**
Application number: JP19870021797 19870203
Priority number(s):

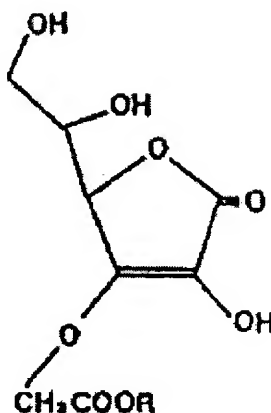
Abstract of JP63190882

NEW MATERIAL:The compound of formula (R is 1-6C alkyl).

EXAMPLE:3-O-(ethoxycarbonylmethyl)-L-ascorbic acid.

USE:A skin decoloring agent.

PREPARATION:A 5,6-acetal or ketal compound of ascorbic acid is made to react with corresponding alpha-halogenated acetic acid alkyl ester (e.g. ethyl chloroacetate) in an OH-free solvent (preferably dimethyl sulfoxide) in the presence of an alkaline inorganic base (e.g. sodium hydroxide).



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-190882

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)8月8日

C 07 D 307/32
A 61 K 7/00
31/34

Q-7252-4C
7306-4C

ADA

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑭ 発明の名称 アスコルビン酸誘導体及びそれを含有する皮膚脱色剤並びにその製造法

⑮ 特 願 昭62-21797

⑯ 出 願 昭62(1987)2月3日

⑰ 発 明 者 佐 藤 利 夫 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号

⑱ 発 明 者 新 納 靖 規 徳島県徳島市南佐古8番町1-3号 第2増岡ビル403号

⑲ 出 願 人 株式会社 日本ハイポ 東京都八王子市松ケ谷1759番地
ツクス

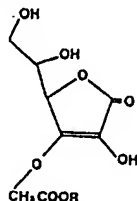
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸誘導体及びそれを含有する皮膚脱色剤並びにその製造法

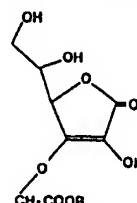
2. 特許請求の範囲

1. 式



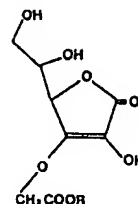
式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す、
で表されるアスコルビン酸誘導体。

2. 式



式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す、
で表されるアスコルビン酸誘導体を含有する皮膚脱色剤。

3. アスコルビン酸の5,6-アセタール又は
ケタール体と非ヒドロキシ溶媒中アルカリ性無
機塩基の存在下、対応するα-ハロゲン化酢酸
アルキルエステルを反応せしめることを特徴と
する式

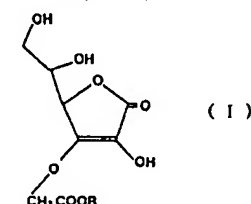


式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す、
で表されるアスコルビン酸誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はアスコルビン酸誘導体及びそれを含有する皮膚脱色剤並びにその製造法に関し、さらに詳しくは、下記式(1)



式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す、で表されるアスコルビン酸誘導体、その製造法、並びに前記式(1)のアスコルビン酸誘導体を含有する皮膚脱色剤に関する。

(従来技術)

一般にシミ、ソバカス、日焼けなどに見られる皮膚の色素沈着は皮膚内に存在するチロシンが、酵素反応によりメラニン前駆体となり、以後酸化重合する事によりメラニンを生成する事に基づくとされている。この色素産生及び沈着を予防或いは治療する事を目的とし従来よりL-アスコルビン酸又はその誘導体を配合してなる皮膚脱色剤又は美白化粧品が種々提案されている(例えば、特開昭58-57373号公報、特開昭61-85308号公報、特開昭61-100511号公報及び特開昭61-207312号公報等参照)が、これら美白化粧品又は皮膚脱色剤中に配合されるL-アスコルビン酸誘導体はその保存安定性が不充分であるか、或いは保存安定性が良好であっても、その美白効

果が十分に認められないものであった。

即ち、保存安定性と美白効果を同時に充分満足し得る美白化粧品又は皮膚脱色剤を得る事は困難であった。

(問題を解決するための手段)

本発明者らは、前記式(1)で表されるアスコルビン酸誘導体が、いずれも優れた皮膚脱色及び美白効果を有し、酸化に対する保存安定性が良好である事を見出し本発明を完成した。

本発明により提供される前記式(1)のアスコルビン酸誘導体は、優れた皮膚脱色作用及び美白効果を有し酸化に対する保存安定性が良好であり、さらに本発明者らは、前記式(1)のアスコルビン酸誘導体の安価な工業的製造法を見出した。

本発明により提供される前記式(1)のアスコルビン酸誘導体の代表例としては、後記実施例に示したもののほかに次のものを挙げる事ができる。

3-O-(メトキシカルボニルメチル)-L

-アスコルビン酸、

3-O-(n-プロポキシカルボニルメチル)

-L-アスコルビン酸、

3-O-(n-ペントキシカルボニルメチル)

-L-アスコルビン酸、

3-O-(iso-ブトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸、

3-O-(n-ヘキシロキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸等。

本発明に従えば、前記式(1)で示されるアスコルビン酸誘導体はそれ自体公知のL-アスコルビン酸の5及び6位の水酸基のアセタール又はケタール体(以下、アスコルビン酸のアセタール又はケタール体という)と、非ヒドロキシ溶媒中アルカリ性無機塩基の存在下、対応するα-ハロゲン化酢酸アルキルエステルを反応せしめることにより製造することができる。

アスコルビン酸のアセタール又はケタール体とα-ハロゲン化酢酸アルキルエステルの反応時に使用する非ヒドロキシ溶媒としては、ジメ

チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド又はテトラヒドロフランなどを単独又はこれらの混和溶媒を用いることができ、特にジメチルスルホキシドを用いることが好ましい。また、上記反応はアルカリ性無機塩基の存在下で行う必要があり、アルカリ性無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムを挙げる事ができ、その使用量はアスコルビン酸のアセタール又はケタール体に対し、少なくとも等モルを使用する必要がある。

対応するα-ハロゲン化酢酸アルキルエステルとしては、前記式(1)のRで示されるアルキル基によって異なり、ハロゲン原子としては塩素又は臭素が挙げられ、アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖を含む炭素数1～6のものを挙げる事ができる。

アスコルビン酸のアセタール又はケタール体に対するα-ハロゲン化酢酸アルキルエステル

の使用割合は特に限定されるものではないが、一般にはアスコルビン酸のアセタール又はケタール体1モルに対して α -ハロゲン化酢酸アルキルエステルは少なくとも0.5モル以上、好ましくは約1.0～約1.2モルの範囲で用いるのが有利である。

本反応は特に加温は必要とせず、約-5乃至約40℃で円滑に進行し、望ましくは20℃前後が収率、副生成物の生成を防ぐのに最適である。反応温度20℃に於いて4乃至48時間反応させた時、多くの場合20時間内にアスコルビン酸のアセタール又はケタール体に対し約20乃至50%の収率で前記式(1)の化合物のアセタール又はケタール体が得られる。この生成物を常法に従い酸加水分解又は還元することにより、目的とする前記式(1)の化合物が得られる。

上記加水分解反応は、原料化合物を酸触媒と接触させることにより行われる。該酸触媒としては、たとえば塩酸、硫酸、p-トルエンスル

ホン酸、過塩素酸、酢酸又は強酸性イオン交換樹脂(例えば、アンバーライトIRA-120B(H⁺)、ダウエックス(DOWEX)50W(H⁺)等)が挙げられる。この反応は含水溶媒中で行われ、該溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、1,2-メトキシエタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。反応温度は、約0乃至80℃の範囲から選ばれる。反応時間は、約10分乃至3時間である。

上記還元反応としては、たとえば接触還元が挙げられる。該接触還元は、原料化合物を触媒と接触させることにより行われる。該触媒としては、例えば、プラチナ、ニッケル、パラジウム、パラジウム-炭素、白金黒、二酸化白金などが挙げられる。この反応は、通常、溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチルなどが挙げられる。反応温度は、約10乃至40℃である。また、反応時間は約1乃至18時間である。

かくして製造される前記式(1)のアスコルビン酸誘導体はそれ自体公知の分離・精製手段(例えば、シリカゲル、ポリスチレン系樹脂、活性炭、逆相系などを用いたカラムクロマトグラフィー、再結晶など)により単離採取することができる。

前記式(1)の水溶液中(濃度2～3mg/ml、室温)での安定性を後記第1表に示す。本品はpH2～5の弱酸性領域に於いて良好な安定性を示した。皮膚の酸性度(pH4.5～6.0)を考えた時、皮膚刺激性の少ない弱酸性のローション剤、クリーム等通常考えられる外用軟膏基剤及び化粧料用基剤への配合が可能である。

第1表 水溶液中での安定性

pH	24時間後の含量
1	81.7
2	98.1
3	98.3
4	97.5
5	88.0
6	57.8
7	59.7
8	49.8 (3時間後)

また、前記式(1)の化合物は周知の安定化剤の共存下更に安定性は改善される。

本発明の式(1)で表される化合物が優れた皮膚脱色作用及びメラニン形成抑制作用を有していることは以下の実験により立証される。

本発明化合物

- (A) 3-O-(エトキシカルボニルメチル)
-L-アスコルビン酸
- (B) 3-O-(ブトキシカルボニルメチル)
-L-アスコルビン酸

試験法

体重369～539gの黒色モルモット(No. 13×JY-4のF1)を各群雄3匹雌2匹を用いて、背部被毛を剪毛後3×4cmの範囲にそれぞれの試料を約6%配合した吸水軟膏(日本薬局方)を1日1回4週間連続閉塞塗布し最終塗布日の翌日に皮膚脱色効果を肉眼的に観察した後剖検し、塗布部位の皮膚を摘出して10%緩衝ホルマリンにて固定しヘマトキシリン・エオジン染色及びフォンタナ・マッソン染色を施して顕微鏡下でメラニン形成抑制効果を観察した。

尚、対照として吸水軟膏、L-アスコルビン酸吸水軟膏及び3-O-エチル-L-アスコルビン酸吸水軟膏とを用い比較した。その結果を第2表および第3表に示す。

第2表 皮膚脱色作用

	試料名	評価
本発明化合物	(A) 3-O-(エトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸吸水軟膏	+
	(B) 3-O-(n-ブトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸吸水軟膏	++
対照化合物	吸水軟膏	-
	L-アスコルビン酸吸水軟膏	-
	3-O-エチル-L-アスコルビン酸吸水軟膏	±

- ; 無効, ± ; 変化なし, + ; 有効, ++ ; 著効

第3表 メラニン形成抑制作用

	試料名	評価
		- ± +
本発明化合物	(A) 3-O-(エトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸吸水軟膏	0 1 4
	(B) 3-O-(n-ブトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸吸水軟膏	0 0 5
対照化合物	吸水軟膏	1 4 0
	アスコルビン酸吸水軟膏	0 5 0
	3-O-エチル-L-アスコルビン酸吸水軟膏	0 5 0

- ; メラニン量の増加がみられる
± ; 変化なし
+ ; メラニン形成抑制がみられる

(数字は該当する匹数を示す)。

かくして、本発明の式(1)で示されるアスコルビン酸誘導体は、皮膚脱色剤として化粧品などに使用することができる。

本発明の前記式(1)の化合物は、化粧品として用いる場合、化粧水、クリーム、乳液、パックなどの形態として用いることができる。

例えば、化粧水においては、精製水に本発明化合物並びにグリセリン、プロピレングリコールなどの保湿剤、皮膚栄養剤などを溶解し、防腐剤、香料などをアルコールに溶解し、両者を混合して室温下に可溶化する。

クリームにおいては、精製水に本発明化合物並びに親水性成分例えばグリセリン、ソルビットなどの保湿剤を添加して水相部とし、油相部はミツロウ、パラフィン、マイクロクリズタリンワックス、セレシン、高級脂肪酸、硬化油などの固形油分、それにスクワラン、流動パラフィン、各種エステル油などの液状油分に防腐剤、界面活性剤などの油性成分を添加し調整する。このようにして得られた水相部を加温して、ゆるやかに攪拌しつつ同温度に加温された油相部を徐々に添加して乳化してクリームとすることができる。

乳液においては、精製水に本発明化合物並びにグリセリンなどの保湿剤、酸又はアルカリのpH調整剤などを加え加熱混合してエタノール

を加え水相部とし、ミツロウ、パラフィンなどの固形油分、ワセリン、ラノリンなどの半固形油分、スクワラン、流動パラフィン、各種エステル油などの液状油分に、防腐剤、界面活性剤などの油性成分を添加調整して混合加熱し油相部とし、油相部を水相部に加えて予備乳化を行い、これにカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースなどの保護コロイド剤を加え、ホモミキサーで均一に乳化して乳液とする。

該化粧品中における本発明の含有量はその形態により異なるが、一般に0.01~100%未満、望ましくは1~5%配合の濃度で用いられる。

実施例1

(1) 5, 6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸(21.6g)をジメチルスルホキシド(120ml)に溶解、炭酸水素ナトリウム(8.4g)を加え室温で0.5時間攪拌した。続いてクロル酢酸エチルエステル(12.5g)を

1時間を要して添加後、引き続き20時間攪拌した。反応終了後、水(100ml)、酢酸エチル(200ml)を順次加えて振盪、有機層を分液し水洗乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。

生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン:酢酸エチル(3:1)で溶出し、濃縮後アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶し3-O-(エトキシカルボニルメチル)-5, 6-O-イソピリデン-L-アスコルビン酸7.9g(m.p.:94~95℃、M/Z(M⁺-CH₃):287)を得た。

(2) 3-O-(エトキシカルボニルメチル)-5, 6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸(3.0g)をエタノール(25ml)に溶解し、0.1規定塩酸(25ml)を加え60℃で加温した。15分後室温に戻し酢酸ナトリウム(0.8g)を加え減圧留去した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン:酢酸エチル(8:1)で溶出し、濃縮

後、3-O-(エトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸(2.5g)を得た。

m.p. 室温では結晶しない。

NMR(CD₃OD)、TMS、 δ : 1.29(3H, t)、3.68(H, dd)、3.93(H, dt)、4.27(2H, q)、4.87(H, d)、5.03(2H, s)。

実施例2

5, 6-O-イソプロピリデン-L-アスコルビン酸(21.6g)をジメチルスルホキシド(120ml)に溶解し、これに炭酸水素ナトリウム(8.4g)を加え室温にて0.5時間攪拌した。続いてクロル酢酸n-ブチルエステル(15.3g)を1時間を要して添加後、引き続いて20時間攪拌した。反応後実施例1と同様の方法に従い、3-O-(n-ブトキシカルボニルメチル)-5, 6-O-(イソプロピリデン)-L-アスコルビン酸(14.6g; M/Z:(M⁺-CH₃):315)を得た。この化合物を実施例1と同様に加水分解し、3-O-(n-

ブトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸(10.1g)を得た。

m.p. 80~82℃

IR(KBr; cm⁻¹) 1740~1750、1670~1690

NMR(D₂O)、DSS、 δ : 0.90(3H, t)、1.37(2H, m)、1.67(2H, m)、3.74(2H, d)、4.06(1H, dt)、4.27(2H, t)、5.00(1H, d)、5.06(2H, d)。

本発明化合物(実施例1、2の化合物)を用いた化粧品の処方例を実施例3、4に挙げるが、本発明はもとよりこれらの処方例のみに限定されるものではない。

実施例3 W/O型栄養クリーム

(成分)	(%)
3-O-(エトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸 (実施例1の化合物)	1.5
ミクロクリスタリンワックス	11.0

ミツロウ	4.0	流動パラフィン	20.0
ワセリン	5.0	スクワラン	10.0
水添ラノリン	7.0	ソルビタンセスキオレイン酸エス	
スクワラン	34.0	テル	4.0
ヘキサデシルアジピン酸エステル	10.0	ポリオキシエチレン (20モル) ソ	
グリセリルモノオレイン酸エステル	3.0	ルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
ポリオキシエチレン (20モル) ソ		プロピレングリコール	7.0
ルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	精製水	51.5
プロピレングリコール	2.5	香料	適量
精製水	20.5	防腐剤	適量
香料	0.5	実施例5 ローション	
防腐剤、酸化防止剤	適量	(成分)	(重量部)
実施例4 W/O型 (乾性肌用)		3-O-(n-ブトキシカルボニルメ	
(成分)	(%)	チル)-L-アスコルビン酸	
3-O-(n-ブトキシカルボニル		(実施例1の化合物)	4.00
メチル)-L-アスコルビン酸		グルタミン酸	0.20
(実施例2の化合物)	1.5	塩酸ピリドキシン	0.05
ミクロクリスタリンワックス	1.0	フェノールスルホン酸亜鉛	0.30
ミツロウ	2.0	グリセリン	8.00
ラノリン	2.0	エタノール	6.00

精製水	86.35
実施例6 バック	
(成分)	(重量部)
3-O-(n-ブトキシカルボニルメチル)-L-アスコルビン酸	
(実施例2の化合物)	1.50
ポリビニルアルコール	15.00
ポリビニルピロリドン	4.00
プロピレングリコール	6.00
エタノール	10.00
精製水	69.70
香料および防腐剤	少量

出願人 株式会社日本ハイボックス